



特 許 公 報

(特許法第5条第2項及び第3項の規定による特許出願)

昭和46年6月24日

特許庁長官 斎藤 英 雄

1. 発明の名称

ラフエニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド(3, 4-d)
ピリジン-1, 4-ジオンの製造法

2. 特許請求の範囲に記載された発明の要

3. 発明者

住 居 大塚市東大塚町2番9号
氏 名 武田 康 雄 (独 立 者)

4. 特許出願人

所 在 大塚市東大塚町2丁132番地
名 称 (253) 武田薬品工業株式会社
代 表 小 西 新 兵 衛

5. 代理人

郵便番号 5 31 2 - 11
住 居 大塚市東大塚町十三番地の4丁134番地
氏 名 武田薬品工業株式会社 大塚工場内
所 在 (5844) 赤 松 園 隆
東京連絡先(特許法第26条) 電話273-330

⑬ 日本国特許庁 公開特許公報

⑪特開昭 50-46697

⑫公開日 昭50.(1975) 4.25

⑬特願昭 48-93173

⑭出願日 昭48.(1973) 8.20

審査請求 未請求 (全4頁)

庁内整理番号

6617 44

⑮日本分類

16 E612

⑯ Int. C13

C07D471/04A

C07D471/04

C07D237/00)

明 細 書

1. 発明の名称

ラフエニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
ピリド(3, 4-d)ピリジン-1, 4-ジオ
ンの製造法

2. 特許請求の範囲

1.) 一般式



(式中Rは脂肪族基または芳香族基を表わす。)

で示される化合物を融解あるいは塩基の存在下に脱
水反応に付して一般式



(式中Rは前記と同義)

で示される化合物となし、これにヒドラジンを反
応させることを特徴とするラフエニル-1, 2,
3, 4-テトラヒドロピリド(3, 4-d)ピ

リジン-1, 4-ジオンの製造法

2.) 4-ラフエニルオキサゾールと一般式



(式中Rは脂肪族基または芳香族基を表わす。)

で示されるR-置換マレイミドをゲイムス-スル
ダー置付反応に付して一般式



(式中Rは前記と同義)

で示される化合物を、これを融解あるいは塩基の
存在下に脱水反応に付して一般式



(式中Rは前記と同義)

で示される化合物となし、これにヒドラジンを反
応させることを特徴とするラフエニル-1, 2,
3, 4-テトラヒドロピリド(3, 4-d)ピ

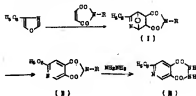
3. 発明の詳細な説明

本発明はすぐれた降圧利尿作用を有し、降圧利尿薬として有用な1, 4-ジオンオキザゾール-7-エニルヒド[3, 4-d]ピリダジンの重要な中間体である7-オキザゾール-1, 2, 3, 4-テトラヒドロヒド[3, 4-d]ピリダジンの1, 4-ジオンの有利な製造法に関する。

これまで本発明の目的化合物7-オキザゾール-1, 2, 3, 4-テトラヒドロヒド[3, 4-d]ピリダジンの1, 4-ジオンを製造するにはまず、7-オキザゾールピリジン-4, 5-ジカルボン酸を原料の方法で合成し、これを無水物とした後、ヒドラジンを反応させるという方法が行われてきた。しかしながら、これらの原料である7-オキザゾールピリジン-4, 5-ジカルボン酸を合成するにはそれぞれ数工程を必要とするうえ、無水物とするための脱水反応を必要とするので工業的に有利とはいえない。本発明者は、これらの従来の合成経路とは全く別の合成経路を開発

すべく鋭く研究を重ねた結果、4-オキザゾール-7-エニルヒドとをディールス-アルダー-付加反応に付すと、7-置換マレイミドは容易に付加反応を行ない好収率で付加反応物を生成し、しかもこの付加反応物は融点あるいは沸点で純度を上げることにより、下流の工程を伸ばすことなく容易にピリダジン誘導体となり、これ等にヒドラジンを反応させると一挙に7-オキザゾール-1, 2, 3, 4-テトラヒドロヒド[3, 4-d]ピリダジンの1, 4-ジオンに好収率で変換されることを知見し、本発明を完成した。

本発明の反応を式で示せば次の通りである。



(式中Rは脂肪族基または芳香族基を示す。)

本発明の方法は、まず4-オキザゾールと7-置換マレイミドとが適当な溶媒中で反応させられる。本反応における溶媒としては反応に支障がなければいかなる溶媒でもよいが、一般にベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類が適当である。反応温度は通常用いる溶媒の沸点付近まで加熱してもよく、反応時間は通常0-24時間程度行いがよいが、必要に応じて短縮または延長してもよい。本工程に使用される原料の7-置換マレイミドは、たとえば無水マレイミドとアミン類を反応させてマレイミドを生成させてこれを無水物で脱水することにより容易に得ることができる。7-位の置換基は脂肪族基または芳香族基であり、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ヘプタチル、10-ノル、ペンチル、ヘキシルなどのアルキル基、フェニル、ナフチル基などのアリール基があげられ、これらアルキル、アリール基は反応に支障がなければさらに適当な置換基、た

とえばハロゲン、ニトロなどを有してもよい。もう一方の原料である4-オキザゾールは7-オキザゾールとマレイミドを反応させて容易に得ることができる。一般式(1)の付加化合物は反応後の濃縮冷却によつて析出するので、これを析出した溶媒から再結晶してもよい。また、再結晶を行わなくても次の反応に用いることもできる。なお、一般式(1)の化合物は文献未載の新規化合物である。

つぎに一般式(1)の化合物を適当な溶媒に少量の酸あるいは塩基を加える。溶媒としては反応に支障がなければいかなる溶媒でもよいが、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、インプロピルエーテル、ジエキサンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類が適当である。用いる酸類としては、有機酸、無機酸のいずれでもよいが、有機酸としては酢酸、酪酸、プロピオン酸、安息香酸、トルエンスルホン酸などがあげられ、無機酸としては塩酸、

硫酸、硝酸、鹽酸などがあげられる。また酸性炭素のイオン交換樹脂も陽離子として用いることができるし、いわゆるアルミ酸（たとえば、無水酸化亜鉛、無水酸化アルミニウム、酸化第二錳、四酸化チタンなど）も用いることができる。また塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ、ナトリウムメチレート、ナトリウムエチレートなどのナトリウムアルコールなどがあげられる。

この反応の反応温度は、50-150℃が適当であるが、用いる溶媒により沸点付近まで加熱してもよい。反応時間は通常0.5-5時間であるが必要に応じて短縮または延長してもよい。一般式(Ⅱ)の化合物は溶媒を留去後、過剰な溶媒を加えて溶融し蒸アルカリ水浴で洗淨後溶媒を留去、残留物を過剰な溶媒で再結晶することにより精製することができる。また、再結晶による精製を行う事なく次の反応に用いることもできる。一般式(Ⅱ)の化合物も支那産の精製化合物である。

ニルビリド(3, 4-d)ピリジンに導かれ、さらに、ホルホルンとの反応により1, 4-ジエチルノ-7-フエニルピリド(3, 4-d)ピリジンに導かれる。

つぎに本発明方法の具体例として実施例をあげる。

実施例1

Ⅱ, 3-ジエチルノ-7-オキサー-2-アザビチクロ(2, 2, 1)ヘプト-2-エン-5, 6-カルボキシミドの合成

4-フエニルオキサゾール21.6部、Ⅱ-フエニルマレイミド14部をベンゼン110部に加え5分間加熱攪拌後冷却し析出結晶を採取、母液エチルから再結晶するとⅡ, 3-ジエチルノ-7-オキサー-2-アザビチクロ(2, 2, 1)ヘプト-2-エン-5, 6-カルボキシミドが融点103-105℃の無色針状晶として得られる。

収量24.6部 収率95.6%

$C_{19}H_{14}N_2O_3$ 計算値 0.72, 6.9 H, 4.43 N, 8.69

特開 昭50-46697(Ⅱ)の化合物にエドワジンを含み、つぎに一般式(Ⅱ)の化合物にエドワジンを含み、1
必させる。本反応における溶媒としては反応に支障がないかぎりいかなる溶媒でもよいが、一般にアルコール類が適当である。反応温度は通常50-150℃が適当であるが用いる溶媒によつては沸点付近まで加熱してもよい。反応時間は0.5-5時間が適当であるが、必要に応じて短縮または延長してもよい。一般式(Ⅱ)で示される7-フエニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド(3, 4-d)ピリジン-1, 4-ジオンは反応液を水で希釈し析出結晶を採取しこれを水溶液化アルカリ液で処理して不溶物を除いたのち母液中和するか、あるいは反応液から溶媒を留去し残渣を水溶液化アルカリ液で処理して不溶物を除いたのち母液中和することによつて得ることができる。

このようにして得られた7-フエニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド(3, 4-d)ピリジン-1, 4-ジオンは、たとえばオキシ化剤との反応により1, 4-ジエチルノ-7-フエニル

実験値 0.71, 6.5 H, 4.30 N, 8.73

実施例2

Ⅱ-エチル-2-フエニル-7-オキサー-2-アザビチクロ(2, 2, 1)ヘプト-2-エン-5, 6-カルボキシミドの合成

4-フエニルオキサゾールとⅡ-エチルマレイミドを原料として実施例1と同様に加熱するとⅡ-エチル-2-フエニル-7-オキサー-2-アザビチクロ(2, 2, 1)ヘプト-2-エン-5, 6-カルボキシミド(融点105-106℃)の無色ブラスム品(ペンゼンから再結晶)が得られた。収率97%

$C_{18}H_{14}N_2O_3$ 計算値 0.68, 6.5 H, 4.22 N, 10.57

実験値 0.68, 7.7 H, 4.21 N, 10.36

実施例3

Ⅱ, 2-ジエチルニルビリジン-4, 6-カルボキシミドの合成

エチルノール1500部、 H_2O 部、3-ジフェニル-
 9-オキサ-2-アザビタロ[2,2,1]ヘ
 プト-2-エン-5,6-カルボキシミド4,
 8部を加えて塩化第二銅9部を加え、5分
 間加熱後、したち減圧下にエチルノールを除去す
 る。残留分ビタロホルム100部を加えて溶解
 し、1%水酸化ナトリウム溶液100部で洗浄し、
 ロホルム前液を乾燥後、残液をベンゼンか
 ら再結晶すると、2-ジフェニルビタロ-4,
 5-カルボキシミドの融点238, 5-24
 1°Cの無色結晶として得られる。収量3, 6部
 収率60%

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ 計算値 C, 75.99 H, 4
 .03 N, 9.93

実験値 C, 76.26 H, 3
 .24 N, 9.16

実施例4

H-エチル-2-フェニルビタロ-4,5-
 カルボキシミドの合成

H-エチル-5-フェニル-9-オキサ-2-



即下水層を加え、 H_2O 部、4-8とする。析出結晶を
 採取水洗後乾燥すると、7-フェニル-1,2,3,
 4-チトラビドロビタロ[2,4-6]ビタロ
 ジン-1,4-ジオンは無白色結晶性粉末として
 得られる。融点280°C以上 I.E.スペクト
 ルは別途合成品とすべて一致する。収量2,2部
 収率90%

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ 計算値 C, 65.26 H, 3
 .99 N, 17.89

実験値 C, 64.75 H, 3
 .60 N, 19.80

実施例5

H-エチル-2-フェニルビタロ-4,5-
 カルボキシミドおよびビタロジンヒドラートか
 ら実施例5と同様の操作により、7-フェニル-1,
 2,3,4-チトラビドロビタロ[2,4-6]
]ビタロジン-1,4-ジオンを得る。得られた
 もののI.E.スペクトル、融点は別途合成の標品
 のそれらと一致した。

代理人 片岡士 税 務 署

特許 50-46697(4)

アザビタロ[2,2,1]ヘプト-2-エン-
 5,6-カルボキシミドを原料として実施例3
 と同様の操作により、H-エチル-2-フェニルビ
 タロ-4,5-カルボキシミド(融点165
 -164°C)の無色結晶品(エチルノール)を得る。5
 収率65%

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ 計算値 C, 71.41 H, 4
 .80 N, 11.11

実験値 C, 71.49 H, 4
 .69 N, 11.15 10

実施例5

7-フェニル-1,2,3,4-チトラビドロ
 ビタロ[2,4-6]ビタロジン-1,4-ジオ
 ンの合成

H,2-ジフェニルビタロ-4,5-カルボ
 シミド3部,50部ヒドロジンヒドラート3
 0部をエチレンジクロム30部に加え、106
 -110°Cに30分間加熱後、減圧下
 に濃縮、残留分を3%水酸化ナトリウム水溶液8
 0部に加えて溶解し不溶物を除去する。溶液に冷

8 関係書類の目録

- (1) 明 細 書 1通
- (2) 要 任 状 1通
- (3) 特 許 願 原本 1通

9 前記以外の取明書

フリガナ ヒロノダタクソウリダイ
 住 所 神戸市東灘区浜坂台4丁目1番地の1
 フリガナ 674 セト ノリヲ
 氏 名 橋 本 典 夫
 フリガナ カネノリダイキョウ
 住 所 兵庫県川西市大東町5丁目18番14号
 フリガナ ハノ ユ キョウ
 氏 名 原 典 喜 男